Aus der III. Medizinischen Poliklinik der Universität Berlin
(Direktor Prof. Dr. Unverricht)
und der Universitätsklinik für natürliche Heil- und Lebeweisen
(z. Zt. stellv. Direktor Prof. Dr. Unverricht)

Untersuchungen über die Permeabilität der Capillaren bei Rheumatikern

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

PETER HELMUT SLANY

aus Belzig / Mark

Tag der Promotion: 10. Januar 1941

Buchdruckerei Franz Linke, Berlin NW 7, Marienstr. 13

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Kreuz
Referent: Prof. Dr. Unverricht
Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann

Untersuchungen über die Permeabilität der Capillaren bei Rheumatikern.

Die Tatsache, daß die Gefäße in der Pathogenese der rheumatischen Erkrankungen eine besonders große Rolle spielen, ist von zahlreichen Autoren betont worden. Pemberton (1) bezeichnete die periphere Zirkulationsstörung als gemeinsames und übergeordnetes Charakteristikum der Arthritiden. Gleichgültig ist seiner Auffassung nach in diesem Zusammenhang die Aetiologie der Arthritis. (Allergie, Intoxikation, focale Infektion usw.). Corradini und Lunedei (2) untersuchten bei Arthritikern tonometrisch den endocapillaren Druck und mittels des Capillarmikroskopes und des Hautthermometers die Reaktion der Hautgefäße auf mechanische, thermische und chemische Reize. Sie stellten fest, daß bei Patienten der genannten Art Anomalien bezüglich der Wärmeregulation der Haut in Verbindung mit Capillarspasmen bestehen. Ratschow (3) konnte mit sehr subtilen Untersuchungsmethoden bei der weitaus überwiegenden Zahl von Patienten, die an Polyarthritis rheumatica litten, periphere Durchblutungsstörungen finden. Bei Untersuchungen über die Beziehung zwischen Herdinfekt und Gefäßsystem war ihm wiederholt aufgefallen, daß bei Kranken mit gesichertem aktiven Streuherd eine merkbar schwache Ausprägung der reaktiven Hyperämie zu verzeichnen war, als Ausdruck einer abnormen Gefäßreaktion im Sinne einer Einschränkung der kapillären Erweiterungsfähigkeit. Diese Fähigkeit, ihr Lumen zu verengern oder weitzustellen, erhalten Arteriolen und Kapillaren neben einem komp'izierten, centralen Steuerungsmechanismus auch durch eine mehr autonome chemische Steuerung, für die zum Teil Hormone, zum Teil Gewebseigenstoffe verantwortlich zu machen sind. Es wirken als Antagonisten Acetylcholin und Adrena'in an den Praearteriolen, Histamin und Vasopressin an den Kapillaren. Diese Gefäßwirkstoffe benutzten Ratschow und Brügge (4) als Gefäßteste bei Gesunden und bei Kranken mit und ohne Fokalinfektionen. Vornehmlich bedienten sich die genannten Autoren des stark wirksamen Histamins, mit seiner schon von Thomas Lewis beobachteten dreifachen Wirkung auf die Hautgefäße, die zum Ausdruck kommt:

a) in einer lokalen Gefäßerweiterung der kleinsten Blutgefäße durch direkte Einwirkung des Histamins,

b) in einer ausgebreiteten Erweiterung der umgebenden Arteriolen auf dem Wege der Wirkung über einen loka'en Reflexmechanismus,

c) in einer erhöhten Permeabilität der Gefäßwände.

Beobachtet wurden als Gefäßreaktionen:

1. die Latenzzeit, die Zeit also bis zum Auftreten der reaktiven Hyperämie nach Einbringen eines Tropfens des jeweiligen Gefäßwirkstoffes in die obersten Schichten der Haut,
2. der Durchschnittsdurchmesser der auftretenden Hyperämiezone,
3. die Abklingzeit der Hyperämie.

Als Ergebnis der Untersuchungen fanden Ratschow und Brügge zwischen Gesunden und Kranken Unterschiede in der, namentlich durch Histamin und Adrenalin verursachten Reaktionsstärke der Hyperämie. Bei bestehenden Herden zeigt sich bei allen Kranken eine deutlich abgeschwächte Histamin- und eine erhöhte Adrena'inreaktion. Als Erklärung kommen die Autoren zu der Annahme abnormer Verengerungsimpulse. Die erhöhte Verengerungsbereitschaft betrachten sie als Ausdruck einer durch die stofflichen Produkte des chronischen Infektes erfolgten Sensibilisierung.

In weiteren Untersuchungen über die Störungen der Wärmeregulation stellte Ratschow mit Ahrens (5) zusammen bei Rheumatikern ein ganz eignes, charakteristisches und im Vergleich zur Norm gestörtes Verhalten der peripheren Durchblutung fest.

In einem Lichtkasten wurde der Körper der Untersuchten mit einer Temperatur von 60° erhitzt. Die Hauttemperatur der vier Extremitäten, die sich außerhalb des Lichtkastens befanden, wurden daraufhin nach thermoelektrischem Verfahren gemessen.

Dabei zeigte sich, daß bei Gesunden nach anfäng'ich kurzem Absinken der Hauttemperatur, diese an allen 4 Extremitäten nahezu gleichmäßig anstieg, um dann schließlich auf einer bestimmten Höhe beständig zu bleiben.

Bei Patienten mit organischen Gefäßkrankheiten bleibt die Hautwärme des kranken Gliedes hinter der Temperatur der übrigen Glieder, infolge Durchblutungsstörungen, wesentlich zurück.

Bei Rheumatikern fand er, daß die Hauttemperatur der einze'nen Glieder zwar ansteigt, daß aber der Endwert des Normalen nicht

erreicht wird, ferner zeigt bei Rheumatikern jedes Glied einen völlig regellosen und ungleichmäßigen Temperaturanstieg.

Aehnlich wie bei der Arthritis liegen die Verhältnisse beim Weichteilrheumatismus. Ruhmann (6) stellt bei diesem eine pathologische Funktion der peripheren Gefeäße fest. Nach Slauck (7) findet das Krankheitsgeschehen bei Weichteilrheumatismus in ischämischen Verhältnissen auf Grund einer toxisch bedingen Dysfunktion der Capillaren seine Erklärung. Lampert (8) stellt in Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen Wetter und Rheumatismus zwei verschiedene Konstitutionstypen bezüglich der Eigenart ihrer Gefäßreaktion fest, und zwar solche, die sehr stark, und solche, die unter den gleichen Bedingungen sehr wenig reagieren. Die gute bezw. schlechte Gefäßreaktion wird pletysmographisch gemessen,

Typ A zeigt nach Abkühlung infolge schlechter Hautgefäßreaktion krankhafte Erscheinungen, abhängig von der Dauer des Kältereizes.

Typ B reagiert auf Abkühlung stark mit Gefäßreaktion und schützt sich so vor Temperatursenkung und Abkühlung. Bei letzterem Typ ist bei der Einwirkung der Kälte weniger die Dauer, als die Stärke des Reizens entscheidend. So bedingt bei Typ B erstens ein zu geringer Kältereiz Gefäßkontraktionen ohne reaktive Hyperämie; zweitens tritt nach einem kurz dauernden, aber genügend starken Kältereiz primäre Gefäßkontraktion und dann reaktive Hyperämie ein; drittens führt ein zu lange dauernder starker Kältereiz über primäre Gefäßkontraktion und secundäre Hyperämie zu secundärer Kontraktion und vernöser Störung. Mit diesen 3 Regeln kann man die Neigung zu Erkältungen und rheumatischen Beschwerden auch beim rasch reagierenden Typ B erklären. Schwache Kältereize bedingen lediglich eine Gefäßkontraktion und somit Abkühlung des Gewebes ohne reaktive Hyperämie. Hinsichtlich der Therapie und Prophylaxe des Rheumatismus kommt Lampert zu dem Ergebnis, daß, abgesehen von der Sanierung evtl. Herde, ein sinnvolles Training der Hautgefäße im Vordergrund zu stehen hat. Neben den genannten Forschern konnten noch viele andere Autoren pathologische Erscheinungen am Gefäßapparat im Rahmen des rheumatischen Krankheitsgeschehens verzeichnen.

Wir haben in vergleichenden Untersuchungen die Capillarresistenz bei Gesunden und Rheumatikern mittels eines von Torben Jersild (9) konstruierten Apparates festgestellt. Die Apparatur stellt eine Modifikation der ursprünglich von Hecht (10) aus-

gearbeiteten Saugmethode dar. Es wird in einer Saugglocke von 2 Zentimeter Durchmesser und 20 mm^3 Inhalt ein Unterdruck erzeugt, dessen Ausmaß an einem Quecksilbermanometer abzulesen ist. Die Saugglocke wird in der Regio supraclavicularis angesetzt. Die Capillarresistenz wird von Jersild nach Maßgabe des Unterdruckes ermittelt, bei dem nach einer Einwirkungszeit von 1 Minute gerade ein bis zwei Petecchien unter dem zentralen Teil der Glasglocke in Erscheinung treten. Jersild und Elmby (11) berichten über Untersuchungen, die sie mit der geschilderten modifizierten Saugmethode im Vergleich zu Stauungsmethoden nach Göthlin und Bexelius durchführten. Sie kommen zu dem Ergebnis, daß die Saugmethode den Stauungsmethoden vorzuziehen ist, weil sie schneller gehandhabt werden kann, eine größere Genauigkeit der Registrierung ermöglicht und eine Graduierung dann noch zuläßt, wenn die Stauungsmethoden normale Werte zeigen. Nach Jersild und Elmby ist bei ihrer Saugmethode eine Capillardurchlässigkeit, die auftritt bei einem Unterdruck

unter	100	mm Hg.	pathologisch
zwischen	100—150	mm Hg.	subnormal
über	150	mm Hg.	normal.

Bei der Durchführung unserer Untersuchungen fanden wir, daß nur in ganz vereinzelten Fällen die Petecchien einzeln und unter dem zentralen Teil der Saugglocke auftraten. Vielmehr zeigten sich die Extravasate in der Regel, und zwar besonders bei den untersuchten Personen, die eine herabgesetzte Capillarresistenz aufwiesen, in den am Randbereich der Saugglocke gelegenen Hautbezirken, nachdem zunächst eine vermehrte Hautgefäßzeichnung in Erscheinung trat. Außerdem stellten wir fest, daß bei beginnender Capillardurchlässigkeit meistens nicht nur 1—2, sondern gleich etwa bis 5 Petecchien beobachtet werden können. Wir nahmen daher bei unserer Permeabilitätsbestimmungen folgende Registrierung vor: Wir bezeichneten das Auftreten von 1—5 Petecchien als Beginn der Gefäßdurchlässigkeit. Weiterhin vermerkten wir in jedem Fall gesondert das Auftreten von weniger als 10, mehr als 10 und mehr als 20 Petecchien (multiple). Wir begannen jede Untersuchung mit einem Unterdruck von 80 mm Hg. Nach Einwirkung dieses Unterdruckes für die Dauer von 1 Minute wurde die Anzahl der Petecchien ermittelt, sodann wurde jeweils bei der gleichen untersuchten Person in derselben Weise bei einem Unterdruck von 100, 120, 150 und 180 mm Hg. verfahren. Wenn auch die Capillarresistenz maßgebend bestimmt wird, durch den Unterdruck, der als erster Petecchien auftreten läßt, so haben wir doch

in jedem Fall den Unterdruck graduell darüber hinaus gesteigert, da sich ergab, daß in manchen Fällen bereits die nächste Stufe sprungweise zum Auftreten multipler Petecchien führte, während im allgemeinen die Zunahme der Extravasate stufenweise allmählich erfolgte.

In der beschriebenen Weise haben wir zunächst in einer Versuchsreihe 100 gesunde Personen untersucht. Zu dem Begriff „gesund" ist zu sagen, daß es sich dabei um Menschen handelte, die zur Zeit der an ihnen vorgenommenen Untersuchung sich nicht krank fühlten und ihrer Beschäftigung nachgingen. Die Untersuchungsergebnisse sind in der nachfolgenden Uebersicht zusammengefaßt:

Capillarpermeabilitäten bei 100 Gesunden:

Es traten Petecchien auf bei einem Unterdruck:

unter	80 mm Hg.		in	4 Fälle
zwischen	80	und 100 mm Hg.	in	10 Fällen
zwischen	100	und 120 mm Hg.	in	38 Fällen
zwischen	120	und 150 mm Hg.	in	31 Fällen
zwischen	150	und 180 mm Hg.	in	8 Fällen
				100 Fälle

Auf Grund der vorstehenden Zahlen möchten wir eine Capillarpermeabilität

bei 80 mm Hg. und darunter als pathologisch
zwischen 80 u. 100 mm Hg. als subnormal
bei 100 mm Hg. und darüber als normal

bezeichnen.

Wir kommen also zu einem anderen Ergebnis als Jersild und Elmby. Dazu ist jedoch zu bemerken, daß die genannten Autoren ihre Versuche an 371 Fällen durchführten, die sich aus 93 normalen Personen und 278 Patienten zusammensetzten. An welchen Krankheiten die Patienten litten, ist nicht angegeben worden. Immerhin glauben wir, daß eine Ermittlung der Grenzwerte für normales Verhalten richtigerweise nicht an Personen durchgeführt wird, die zum weitaus überwiegenden Teil krank sind. Würden wir die von Jersild und Elmby auf Grund ihrer Untersuchungen aufgefundenen Werte für pathologisches, subnormales und normales Verhalten auf unsere an 100 Gesunden gewonnenen Zahlen beziehen, so würden von diesen

23 pathologisches,
69 subnormales und
nur 8 normales

Verhalten zeigen.

Wir untersuchten Personen beiderlei Geschlechter im Alter von 17 bis 60 Jahren.

Es traten Petecchien auf bei einem Unterdruck:

		bei Frauen	bei Männern
von	80 mm Hg	in 3 Fällen (5 %)	1 Fall (3 %)
zwischen	80—100 mm Hg	in 12 Fällen (20 %)	7 Fällen (17 %)
zwischen	100—120 mm Hg	in 22 Fällen (40 %)	16 Fällen (39 %)
zwischen	120—150 mm Hg	in 16 Fällen (25 %)	15 Fällen (36 %)
zwischen	150—180 mm Hg	in 6 Fällen (10 %)	2 Fällen (5 %)
		59	41

Es traten Petecchien auf bei einem Unterdruck:

		im Alter von 17-40 J.	im Alter v. 40-60 J.
von	80 mm Hg	in 3 Fällen (4 %)	in 1 Fall (3 %)
zwischen	80—100 mm Hg	in 14 Fällen (20 %)	in 5 Fällen (18 %)
zwischen	100—120 mm Hg	in 27 Fällen (37 %)	in 11 Fällen (40 %)
zwischen	120—150 mm Hg	in 22 Fällen (30 %)	in 9 Fällen (32 %)
zwischen	150—180 mm Hg	in 6 Fällen (9 %)	in 2 Fällen (7 %)
		72 Fälle	28 Fälle

Wie Jersild und Elmby fanden auch wir, wie die beiden vorstehenden Aufstellungen zeigen, keinen Anhalt dafür, daß Alter und Geschlecht von entscheidendem Einfluß auf die Durchlässigkeit der Capillaren sind.

Eine deutliche Erhöhung der Permeabilität haben die Menses zur Folge, die regelmäßig eine Herabsetzung um mindestens eine Druckstufe bewirken. Wir erwähnen diese Beobachtung nur hinsichtlich eben dieses Ausmaßes der Herabsetzung. Die Tatsache an sich, daß die Menstruation die Capillarresistenz beeinflußt, haben als erste Seyderhelm und Heinemann (12) beschrieben, die feststellten, daß das Rumpel-Leedesche Phänomen zur Zeit der Menses positiv wurde.

Neben den vorbeschriebenen Untersuchungen an Gesunden wandten wir die gleiche Methodik bei 100 Rheumatikern an. Es han-

delte sich dabei um Patienten, die an primär und secundär chronischen Polyarthritiden, an Arthrosis deformans, an Weichteilrheumatismus sowie an Arthritis urica, und zwar fast ausnahmslos im schubfreien Stadium, litten. Die Untersuchungsergebnisse im Einzelnen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

Capillarpermeabilität bei 100 Rheumatikern.

Es traten Petecchien auf bei einem Unterdruck:

von	80		mm Hg	in 25 Fällen
zwischen	80	und 100	mm Hg	in 45 Fällen
zwischen	100	und 120	mm Hg	in 18 Fällen
zwischen	120	und 150	mm Hg	in 9 Fällen
zwischen	150	und 180	mm Hg	in 2 Fällen
				100 Fälle

Die Tabelle läßt im Vergleich zu den Beobachtungen an Gesunden deutlich erkennen, daß bei vielen Rheumatikern eine erhebliche Erhöhung der Capillarpermeabilität besteht. Wir bezeichneten auf Grund unserer Feststellungen an 100 Gesunden eine bei einem Unterdruck von 80 mm Hg. auftretende Capillardurchlässigkeit als pathologisch, eine solche zwischen 80 und 100 als subnormal und eine Durchlässigkeit bei mehr als 100 Unterdruck als normal. Eine Gegenüberstellung der an Gesunden sowie an Rheumatikern gewonnenen Ergebnissen nach dieser Wertung ergibt folgendes Bild:

mm Hg.:	80 (pathol.)	80—100 (subnormal)	über 100 (normal)
Gesunde:	4	19	77
Rheumatiker:	26	45	20

Die Verteilung der Patienten auf die obengenannten verschiedenen Arten rheumatischer Erkrankungen zeigt nachstehende Tabelle:

mm Hg.	80	80—100	über 100	
Polyarthritis:	17 (28%)	26 (43%)	17 (28%)	60
Arthrosis deform.:	6 (30%)	9 (45%)	5 (25%)	20
Weichteilrheumat.:	3 (22%)	9 (64%)	2 (14%)	14
Arthritis urica:	—	1	5	6
				100

Diese detaillierte Aufstellung ergibt bei den an Polyarthritis, Arthrosis deformans und Weichteilrheumatismus leidenden Kranken im Einzelnen etwa dasselbe Bild, das auch die zusammenfassenden

Zahlen zeigen: eine deutliche Zunahme der Permeabilität gegenüber gesunden Vergleichspersonen. Lediglich die untersuchten Fälle von Arthritis urica zeigten ein den Gesunden entsprechendes Verhalten; es ist in diesem Zusammenhang aber auf die geringe Zahl der beobachteten Patienten hinzuweisen.

Zusammenfassung.

Es wird zunächst, gestützt auf die Literatur, auf die Tatsache hingewiesen, daß die Pathogenese der rheumatischen Erkrankungen sich vorwiegend am peripheren Gefäßapparat abspielt.

Mittels einer von Jersild und Elmby angegebenen Methode zur Messung der Capillarresistenz stellten wir im Vergleich zwischen 100 Gesunden und 100 Rheumatikern fest, daß bei den Letztgenannten eine erhöhte Durchlässigkeit der Capillaren im Vergleich zu den Gesunden besteht.

Literatur.

1. Pemberton: Acta rheumatol. 1930, 2. II.
2. Coradini, Lunedei: Acta rheumatol. 1930, 2. II.
3. Ratschow: 21. Tagung der nordwestdeutschen Gesellschaft für innere Medizin, 1935.
4. Ratschow und Brügge: Zeitschrift für Rheumaforschung, 1939, Seite 430.
5. Ratschow und Ahrens: Zeitschrift für Rheumaforschung, 1939, Seite 457.
6. Ruhmann: Acta rheumatol. 1930, 2, 29.
7. Slauck: Münchener Med. Wochenschr., 1937, 34.
8. Lampert: Medizinische Klinik, 1938, Nr. 37, 1230.
9. Torben Jersild: Ugeskr. Laeg. 41, 1037 (1937).
10. Hecht: Jahrbuch Kinderheilkunde, 1907, 65, 113.
11. Jersild und Elmby: Klin. Wschr. 1938, Nr. 39, 17.
12. Seyderhelm und Heinemann: Dtsch. Med. Wschr., 1930.

Lebenslauf.

Am 3. März 1912 wurde ich in Belzig als Sohn des Rechtsanwalts und Notars Arthur Slany geboren. Die erste Schulausbildung erhielt ich auf der Grundschule, die Ausbildung bis zur Untersecunda auf dem Reformrealgymnasium in Belzig. Die letzten 3 Schuljahre absolvierte ich auf der Deutschen Oberschule in Potsdam, auf der ich am 4. März 1931 die Reifeprüfung bestand.

Mein medizinisches Studium absolvierte ich an den Universitäten Berlin, Genf und Bonn. Das medizinische Vorexamen bestand ich im Mai 1934, das medizinische Staatsexamen im März 1938 an der Universität .n Bonn.

Vom 27. Mai—26. Juli 1938 machte ich meine erste militärische Uebung als Freiwilliger bei dem Flakregiment 22 in Brandenburg (Havel).

Vom 1. August 1938—1. Februar 1939 war ich als Medizinalpraktikant auf der chirurgischen Abteilung des Paul-Gerhardt-Stiftes, Berlin, Müllerstr. 56, vom 1. Februar—1. August 1939 als Medizinalpraktikant auf der internen Abteilung des Städtischen Robert Koch-Krankenhauses Berlin beschäftigt. Am 26. September 1939 wurde ich zum Heeresdienst einberufen, am 9. Oktober jedoch wieder entlassen und stehe zur Zeit zur Verfügung des Luftgauarztes in Potsdam.

Vom 1. November 1939—1. Februar 1940 war ich als Volontärarzt an der Universitätsklinik für natürliche Heil- und Lebeweisen beschäftigt.

Seit dem 1. Februar 1940 arbeite ich als Volontärarzt auf der chirurgischen Abteilung des Paul Gerhardt-Stiftes in Berlin.

Meine Bestallung als Arzt erhielt ich im August 1939.